

Relación temporal entre el episodio cardiorrespiratorio y reflujo gastroesofágico

M.J. Moya, J.A. Cabo, R. Granero, I. Tuduri, I. Fernández, R. Cabello, M. López-Alonso

Unidad de Motilidad Intestinal. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

El reflujo gastroesofágico ácido y no-ácido puede desencadenar episodios de apnea, de desaturación y de bradicardia, así como patología pulmonar crónica debido a las microaspiraciones, mientras que el cierre agudo o crónico de las vías aéreas aumenta la presión intratorácica, favoreciendo el reflujo.

Objetivos. Nuestros objetivos fueron comprobar en recién nacidos pretérmino (RNPT) con sintomatología cardiorrespiratoria, si ésta tiene relación con el episodio de reflujo y el sentido de la misma e identificar los casos en los que ésta asociación se produzca, tratándolos médico-quirúrgicamente.

Metodología. El estudio se realiza en la Unidad de motilidad Intestinal y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Neonatal, a RNPT sin patología asociada excepto apnea y/o bradicardia y/o desaturación.

Material. Manometría + impedanciometría (IM) durante 3 horas en la Unidad de Motilidad. IM+ pH+ monitorización cardiorrespiratoria (FR, FC, SO₂ y ETCO₂) durante 24 h en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Se determinaron las características manométricas de la barrera antirreflujo, identificación de todos los episodios de reflujo y relación episodio de reflujo-síntoma cardiorrespiratorio.

Resultados. Realizamos 28 estudios en neonatos pretérmino con bradicardia, apneas y desaturaciones. La media del número total de reflujo fue de 61 (22,25-103,00), de los que el 29,2 % representan los reflujo ácidos y el 70,8 % restante son débilmente ácidos. En 12 de los 28 estudios realizados se encontraron episodios cardiorrespiratorios asociados a reflujo gastroesofágico, aunque tan sólo en 2 se encontró una relación estadísticamente significativa entre ellos (*Symptom index*: SI; *Symptom Sensitivity Index*: SSI) (SI \geq 50%; SSI \geq 10%). En ambos casos los pacientes se han intervenido quirúrgicamente con éxito, sin volver a presentar los síntomas cardiorrespiratorios.

Conclusiones. No existe asociación generalizada entre reflujo gastroesofágico y episodios cardiorrespiratorios, sin embargo, en una escasa porcentaje de pacientes, esta relación se cumple y se puede tratar de manera justificada mediante el estudio con impedancia, pH y constantes respiratorias. En estos casos, la intervención quirúrgica precoz es el tratamiento de elección.

PALABRAS CLAVE: Episodios cardiorrespiratorios; Reflujo gastroesofágico; Probabilidad de asociación de síntomas.

Correspondencia: María José Moya Jiménez. Unidad de Motilidad Intestinal. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.
e-mail: mariaj.moya.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: Mayo 2007

Aceptado: Diciembre 2007

TEMPORAL RELATIONSHIP BETWEEN GASTROESOPHAGEAL REFLUX AND CARDIORESPIRATORY EVENTS

ABSTRACT

The acid and non acidic gastroesophageal reflux can trigger apnoea, desaturation and bradycardia events, as well as chronic pulmonary pathology due to microaspirations, whereas the acute or chronic airway closing increase the intrathoracic pressure, triggering the reflux.

Our **aims** were to measurement in preterms newborn the correlations between cardiorespiratory events and gastroesophageal reflux, find out the direction of this relation, identify the patients with association GER->CRE and decide the suitability of antireflux surgery.

Method. The study was made in the Motility Unit and in the Intensive Neonatal Care Unit, to preterms newborns without associated pathology except apnoea and/or bradycardia and/or desaturation.

Material. 3 hours manometry study in the Motility Unit. 24 hours impedance, pH and cardiorespiratory parameters monitoring (respiratory and cardiac frequent, O₂ saturation and CO₂) in Intensive Neonatal Care Unit. We characterised the gastroesophageal barrier, all the reflux events and the association between GER and CRE.

Results. We made 28 records to 28 patients with CRE. The average of the total number of reflux was 61(22,25-103,00), 29,2% acid reflux and 70,8% weakly acidic. 12 patients had some GER associated with CRE but in only 2 cases was statistically significant (*Symptom index*: SI; *Symptom Sensitivity Index*: SSI) (SI \geq 50%; SSI \geq 10%). The surgical management was successfully in these two babies and nowadays they are asymptomatic.

Conclusion. There is not any general association between GER and CRE, nevertheless, in a little percentage of patients, this relationship is fulfilled and it is possible to measurement with impedance, pH and cardiorespiratory parameters. In these cases, the surgical management is the right treatment.

KEY WORDS: Cardiorespiratory symptoms; Gastroesophageal reflux; Symptoms association probability.

INTRODUCCIÓN

Las apneas del prematuro son más frecuentes a menor edad gestacional y a menor peso al nacer, lo que nos hace pensar en la inmadurez como un factor determinante. Las apneas y bradicardias del prematuro se acompañan de una dis-

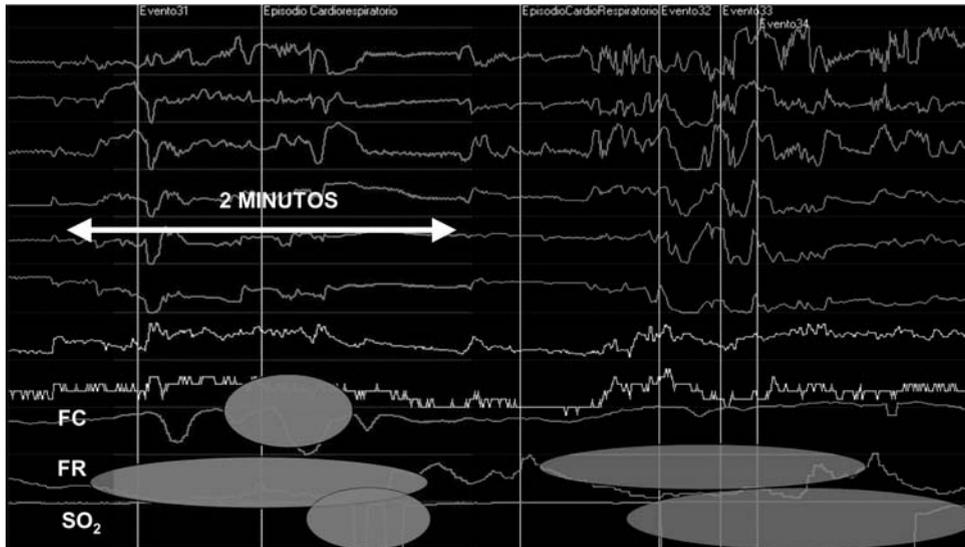


Figura 1. Registro de impedanciometría, pH y señales cardiorespiratorias. Periodo ventana de dos minutos.

minución significativa y constante del flujo sanguíneo cerebral, más marcado para las apneas obstructivas que para las centrales y mixtas⁽¹⁻²⁾.

El reflujo gastroesofágico (GER) y los episodios cardiorespiratorios (ECR) son dos problemas que ocurren muy frecuentemente en los niños prematuros. En la bibliografía encontramos estudios que sugieren una relación causa-efecto entre ambos episodios que durante mucho tiempo han llevado a tratar los episodios de apnea con fármacos antirreflujo⁽³⁻⁶⁾. Sin embargo, aparentemente con las mismas técnicas y la misma metodología, encontramos otros en los que la relación no existe⁽⁷⁻¹¹⁾, probablemente por la heterogeneidad de los pacientes enrolados en los estudios (edad del estudio, presencia de sonda nasogástrica, nutrición enteral, ventilación mecánica...). Del mismo modo, tampoco encontramos datos concluyentes acerca de si la distinta composición del reflujo tiene influencia en el desencadenamiento del episodio cardiorespiratorio y en su duración. El reflujo gastroesofágico ácido y no ácido puede desencadenar episodios de apnea, desaturación y bradicardia, así como patología pulmonar crónica debido a las microaspiraciones, mientras que el cierre agudo o crónico de las vías aéreas aumenta la presión intratorácica, favoreciendo el reflujo.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue examinar la relación temporal entre los episodios cardiorespiratorios y el reflujo en pacientes pretérmino.

El problema principal en el estudio del RGE en pacientes pretérmino es que el ácido del estómago está tamponado prácticamente el 90% del tiempo, por lo que el patrón de oro para el diagnóstico del reflujo, la pH-metría, no tiene utilidad en este grupo de edad, a pesar de que, como ya sabemos, la capacidad de producir secreción ácida está completamente desarrollada⁽¹²⁻¹⁴⁾. La impedanciometría es una técnica independiente del pH que identifica el movimiento del bolo a través del esófago. Es una medida de la resistencia al paso de corrien-

te eléctrica entre dos electrodos cuando los atraviesa cualquier sustancia ya sea sólido, líquido a gas^(15,16). Los electrodos de impedancia se disponen a lo largo del esófago, informándonos sobre la dirección del bolo y la altura que alcanza el reflujo en el mismo (Fig. 1).

MATERIAL Y MÉTODO

Los criterios de selección del estudio fueron recién nacidos prematuros con episodios cardiorespiratorios agudos (apnea, bradicardia y desaturación) y se excluyeron todos aquellos niños con otra patología que pudiera justificar la enfermedad respiratoria (encefalopatía, sepsis, malformaciones cardíacas y pulmonares...).

El estudio comenzó en todos los pacientes en la Unidad de Motilidad Intestinal de nuestro centro donde se realizó manometría esofágica estacionaria e impedanciometría (Fig. 2) para estudiar las características del esfínter esofágico inferior durante 3 horas. Posteriormente, y en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal, se monitoriza durante 24 horas (incluyendo 8 periodos de comida) IM, pH y monitorización cardiorespiratoria (FR, FC, SO₂ y ETCO₂). Para el registro de impedancia utilizamos una sonda de alimentación de 5 Fr asociando 9 electrodos de impedancia separados 15 mm (diámetro externo total de 8 Fr) situados desde estómago hasta orofaringe (*Femu, Aachen, Germany*). Paralelamente, se introdujo una sonda de pH de 6 Fr de dos canales (esofágico y gástrico) separados 5 cm (*Medical Measurement Systems, The Netherlands*) colocando el electrodo esofágico a 2 cm del PIR, determinado por manometría previamente.

El registro de 24 horas de pH-impedancia fue analizado de forma manual usando un software especialmente diseñado para el análisis de impedancia (*Motility, Femu, Aachen, Germany*) (Fig. 1).

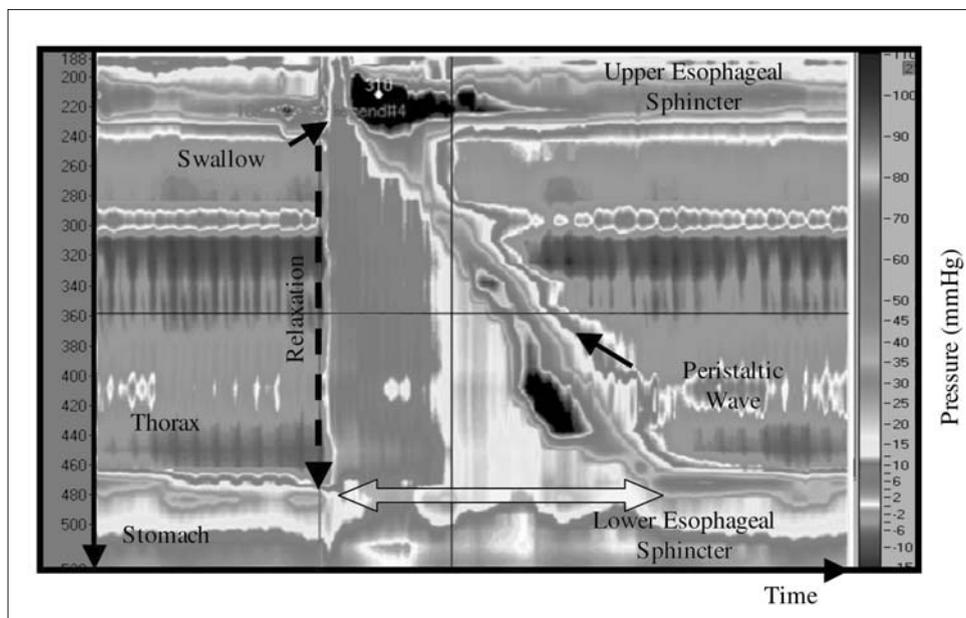


Figura 2. Manometría de alta resolución.

Definiciones de impedancia

El reflujo gastroesofágico fue detectado por impedancia y definido como una caída retrógrada de la impedancia de al menos el 50% de la línea basal previa en al menos los dos últimos canales. Analizando los episodios conjuntamente con los cambios de pH, los reflujos medidos por impedancia fueron clasificados en ácidos cuando el pH cae por debajo de 4 durante al menos 4 segundos, o si el pH está por debajo de 4, como un descenso de al menos una unidad durante al menos 4 segundos. Reflujo débilmente ácido, como una caída de al menos una unidad durante al menos 4 segundos cuando el pH basal está entre 4 y 7. Reflujo débilmente alcalino se definió cuando el pH se mantuvo por encima de 7 pero hubo evidencia de reflujo en la impedancia⁽¹⁶⁾.

Reflujo de gas fue definido como un incremento brusco de la impedancia que ocurre simultánea o retrógradamente en al menos 2 canales de impedancia, siendo alguno de los valores superior a 5.000 ohms.

Reflujos mixtos fueron definidos como aquellos que cumplían las características de reflujo líquido y de reflujo de gas. La extensión proximal del reflujo se definió como el último canal proximal de impedancia en el que se identificó la presencia de líquido.

La exposición ácida esofágica fue calculada separadamente: por un lado, la acidez relacionada con el reflujo que se define como el tiempo de $\text{pH} < 4$ asociado a reflujo detectado por impedancia dividido por el tiempo total de monitorización; y por otro lado, la exposición ácida total que fue calculada como el tiempo total de $\text{pH} < 4$ entre el tiempo total de estudio.

La exposición al bolo fue medida en el canal de impedancia más distal del esófago y se define como la suma de todos los periodos en los que se detecta volumen refluído por impedancia, comenzando cuando se produce la caída por debajo

del 50% de la línea basal, y terminando cuando se ha producido el aclaramiento del 50% del volumen refluído.

La asociación de síntomas fue medida en una ventana de dos minutos alrededor del reflujo, siendo considerados como patológicos aquellos pacientes con *Symptom index* (SI) $\geq 50\%$ (es decir, que más del 50% de los episodios cardiorrespiratorios estén en la ventana de dos minutos del episodio de reflujo) y *Symptom Sensitivity Index* (SSI) $\geq 10\%$ (lo que significa que más del 10% de los episodios de reflujo se relacionen con algún tipo de evento cardiorrespiratorio^(17,18)).

Estudio estadístico

Cuando los valores no tuvieron una distribución normal, fueron presentados como mediana, rango intercuartílico y percentil 95%. Las medianas fueron comparadas usando la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas. $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Hasta el momento llevamos realizados 28 estudios en neonatos pretérmino con patología respiratoria, en la mayoría de los casos bradicardia, apneas y desaturaciones. La mediana del peso de los pacientes fue 1.094,50 g (911,50-2.749,00) (p_{25} - p_{75}); la edad gestacional fue 29 semanas (27-29,37). Nueve de los pacientes estaban en tratamiento con cafeína oral aunque no hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con tratamiento y el grupo sin tratamiento en cuanto a episodios cardiorrespiratorios. La media del número total de reflujos fue de 61 (22,25-103,00), de los que el 29,2 % representan los reflujos ácidos y el 70,8 % restante son débilmente ácidos.

Tabla I

	SI		SSI
	GER→ECR ECR→GER	GER→ECR	
Paciente 1	74 %	55 %	34,6 %
Paciente 2	80 %	60 %	40 %

Symptom Index (SI) Positivo si ≥ 50%
Symptom Sensitivity Index (SSI) Positivo si ≥ 10%
GER: Reflujo gastroesofágico. ECR: Episodio cardiorrespiratorio

En 12 de los 28 estudios realizados se encontraron episodios cardiorrespiratorios asociados a reflujo gastroesofágico, aunque tan sólo en 2 se encontró una relación estadísticamente significativa entre ellos (*Symptom index: SI; Symptom Sensitivity Index: SSI*) ($SI \geq 50\%$; $SSI \geq 10\%$). En ambos casos los pacientes se han intervenido quirúrgicamente con éxito, sin volver a presentar los síntomas cardiorrespiratorios (Tabla I).

DISCUSIÓN

La asociación entre RGE y apnea en los pacientes prematuros es todavía objeto de discusión debido sobre todo a la falta de una técnica correcta para la identificación de episodios de reflujo en pacientes con el pH gástrico tamponado el 90% del tiempo debido a las frecuentes tomas de leche. Como consecuencia, y dependiendo del protocolo de cada hospital, las intervenciones antirreflujo en el periodo neonatal como tratamiento de los episodios cardiorrespiratorios tenían resultados muy diferentes, que lógicamente se deben a una incorrecta indicación clínica. En la actualidad, gracias a la aparición de la impedanciometría y a estudios que muestran valores normales de reflujo en niños pretérmino^(14,19,20), somos capaces de caracterizar todos los tipos de reflujo (ácido, débilmente ácido y débilmente alcalino), comprobar si existe relación con el episodio cardiorrespiratorio, y además saber a ciencia cierta cuándo un registro es patológico. A pesar de todo, también actualmente hay discrepancia, debido probablemente al pequeño número de pacientes a estudio en los trabajos, a la falta de criterio común a la hora de definir episodio de apnea, periodo ventana para establecer la asociación, edad de los pacientes (debido a que se trata de dos patologías que mejoran con la edad, por tanto en los niños mayores es más difícil establecer una relación entre ambas⁽²¹⁻²²⁾ tratamientos farmacológicos asociados...).

En los 28 pacientes estudiados hasta el momento, en tan solo dos, hemos establecido relación estadísticamente significativa entre RGE-episodio cardiorrespiratorio, aunque en aproximadamente la mitad, encontramos asociación no significativa. En cuanto a la dirección de la asociación, encontramos que en aproximadamente un 70% de los casos se produce primero el reflujo y luego la apnea, pero llama la aten-

ción que hasta en un 30% de los casos, la relación es a la inversa. Ninguno de los mecanismos de producción está comprobado actualmente. Por una parte, parece que la activación de los mecanos y quimiorreceptores del tercio medio esofágico debido al reflujo, junto con la interacción sinérgica entre los receptores nociceptivos esofágicos y los nervios sensitivos de la vía aérea, pueden desencadenar la apnea a través de reflejos vagales estimulados por el ácido o por la distensión⁽²³⁾. Sin embargo, estudios recientes⁽²⁴⁾ justificarían la relación inversa, apnea-reflujo, mediante un mecanismo de inhibición durante los episodios de apnea de la motilidad del cuerpo del esófago y de la disminución del tono del esfínter esofágico inferior, debido a una reducción de la conducción vagal.

A pesar de que es de todos sabido que la cafeína, tratamiento utilizado de rutina en los pacientes con apnea, produce un aumento de la secreción ácida y una disminución del tono del esfínter esofágico inferior, favoreciendo por tanto el RGE, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con o sin cafeína.

En cuanto al tratamiento de los casos en que demostramos asociación, pensamos que la cirugía antirreflujo es la elección. En nuestro caso, a pesar de que la indicación quirúrgica debe ser siempre en principio vía laparoscópica, uno de nuestros niños tenía como antecedente una intervención abdominal previa, por lo que se decidió el abordaje abierto.

Concluimos por tanto que no existe asociación generalizada entre reflujo gastroesofágico y episodios cardiorrespiratorios, sin embargo existen una serie de pacientes en los que esta relación se cumple y se pueden tratar de manera justificada mediante el estudio con impedancia + pH + constantes respiratorias. En los pacientes en los que se demuestra esta asociación, la intervención quirúrgica precoz es el tratamiento de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ravet F, Grancois G. Suivi du prématuré, prevention des malaises graves et de la mort subite. Place de la Polysomnographie. Arch Pediatr. 1998; 5: 435-41.
2. Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. Seminars in Neonatology. 2004; 9: 205-11.
3. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. J Pediatr. 1979; 95: 763-768
4. Leape LL, Holder TM, Franklin JD, Amoury RA, Ashcraft KW. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. Pediatrics. 1977; 60: 924-928
5. Spitzer AR, Boyle JT, Tuchman DN, Fox WW. Awake apnea associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome. J Pediatr. 1984; 104: 200
6. Menon AP, Schefft GL, Thach BT. Apnea associated with regurgitation in infants. J Pediatr. 1985; 106: 625
7. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets C. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. Pediatrics. 2002; 109: 8-11

8. Barrington KJ, Tan K, Rich W. Apnea at discharge and gastroesophageal reflux in the preterm infant. *J Perinatol.* 2002; 22: 8-11
9. de Ajuriaguerra M, Radvanyi-Bouvet MF, Huon C, Moriette G. Gastroesophageal reflux and apnea in prematurely born infants during wakefulness and sleep. *Am J Dis Child.* 1991; 145: 1132-1136
10. Paton JY, Macfadyen U, Williams A, Simpson H. Gastro-oesophageal reflux and apnoeic pauses during sleep in infancy—no direct relation. *Eur J Pediatr.* 1990; 149: 680-686
11. Kimball AL, Carlton DP. Gastroesophageal reflux medication in the treatment of apnea in premature infants. *J Pediatr.* 2001; 138: 355-360
12. Mitchell DJ, McClure BG, Tubman TR. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 273-6.
13. Grant L, Cochran D. Can pH monitoring reliably detect gastroesophageal reflux in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: F155-7.
14. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macías MC, Silny J, Sifrim D. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics.* 2006; 118(2): e299-308. Epub 2006 Jul 10
15. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 565-9.
16. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-31.
17. Roman S, Bruley des Varannes S, Pouderoux P, Chaput U, Mion F, Galmiche JP, Zerbib F. Ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2006 Nov; 18 (11): 978-86.
18. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 453-9.
19. Moya MJ, Cabo JA, Macías MC, Fernández I, Granero R, López Alonso M. Pandrial gastroesophageal reflux in healthy preterm infants. *Cir Pediatr.* 2006; 19(4): 236-40.
20. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macías MC, Silny J, Sifrim D. Acid and non-acid gastro-esophageal reflux in newborns. Preliminary results using intraluminal impedance. *Cir Pediatr.* 2005 Jul; 18(3): 121-6.
21. Kentrup H, Baisch HJ, Kusenbach G, Heimann G, Skopnik H. Effect of cisapride on acid gastro-oesophageal reflux during treatment with caffeine. *Biol Neonate* 2000; 77: 92-5.
22. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003; 163: 41-5.
23. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003; 115: 45S-8S.
24. Omari T. Apnea-associated inhibition of esophageal body motility and lower esophageal sphincter tone in premature infants. Abstract to the Digestive Disease Week 2006. May 20-25 2006, Los Angeles.